HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on rodent-borne zoonotic diseases circulating among small mammals and humans in urban and rural settings in Sri Lanka : hantavirus infection and leptospirosis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Muthusinghe, Bungiriye Devinda Shameera
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第15049号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86009
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MUTHUSINGHE_Bungiriye_Devinda_Shameera_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（感染症学）氏名：MUTHUSINGHE Bungiriye Devinda Shameera

審査委員	主査　教授	苅和　宏明
	副査　教授	鈴木　定彦
	副査　講師	松野　啓太
	副査　准教授	吉松　組子

学位論文題名

Studies on rodent-borne zoonotic diseases circulating among small mammals and humans in urban and rural settings in Sri Lanka: hantavirus infection and leptospirosis（スリランカ都市部および農村部で小型哺乳類とヒトの間で循環しているげっ歯類媒介性人獣共通感染症に関する研究：ハンタウイルス感染症とレプトスピラ症）

スリランカでは2つのげっ歯類媒介性人獣共通感染症、ハンタウイルス感染症とレプトスピラ症が公衆衛生上の大きな問題である。近年、原因不明の慢性腎臓病(CKDu)患者で有意に高い抗ハンタウイルス抗体陽性率が報告された。そのため、ハンタウイルス関連ウイルスがCKDuに関与していると考えられている。さらに、血清型解析の結果からタイランド型ハンタウイルスに関連したウイルスがCKDu流行地において高頻度で感染していると報告されている。しかしながら、ヒトへの感染源となっているハンタウイルスは不明のままであった。

第1章ではCKDu流行地でのげっ歯類の血清疫学および分子疫学的調査を通じて、2種類のタイランド型ハンタウイルス関連ウイルスを検出し、全塩基配列を決定した。1つは1頭のクマネズミから検出されたSA108株である。その遺伝子配列はマダガスカルのクマネズミ(*Rattus rattus*)から報告されたアンゾロベウイルスに近縁であり、そのバリアントと考えられた。もう一種は5頭のインドハツカネズミ(*Mus booduga*)から検出されたランカウイルスである。ランカウイルスの遺伝子配列を用いた解析の結果、既報のハンタウイルスとのpairwise evolutionary distance (PED)値はいずれも基準である0.1を上回ることから、ランカウイルスは新規のハンタウイルスであると考えられた。またランカウイルスはMus属を宿主とすることが報告された初めてのウイルスである。

第2章ではランカウイルスかSA108関連ウイルスのうち、どちらのウイルスがCKDu流行地において人へ感染しているのか明らかにするために、鑑別診断法の確立を試みた。一般には交差中和試験が血清型診断の標準法である。そのため、得られた塩基配列から予想されるランカウイルスおよびSA108ウイルスの外被蛋白(GP)を発現し、G蛋白欠損組換えvesicular stomatitis virus (rVSV-△G*)を用いた 組換えシュードタイプウイルスを作出し、これらを用いた交差中和試験を実施した。ウイルス遺伝子が検出されたげっ歯類の血清を標準血清として、交差中和試験を実施した結果、どちらのシュードタイプウイルスに対しても同等の中和抗体を示した。そのため、交差中和試験では罹患ウイルスの鑑別は困難であると考えられた。次にGPを発現させ、その抗原性を解析した。その結果GPのGn領域にランカウイルス特異的な抗原性を持つ領域があることを見いだし、この領域のみを発現した鑑別抗原として、組換えGn抗原(rGn)を作出した。中和試験で用いた標準血清の抗体価を蛍光抗体法で調べた結果、ヘテロの組み合わせでは蛍光は検出されず鑑別診断が可能であると判断された。次にこの抗原を用いて流行地のヒトにおける罹患ウイルスを解明することを試みた。それぞれの抗原で測定した抗体価に4倍以上の差が認められた場合を鑑別の基準と設定すると、ヒトの感染のおよそ87%はランカウイルスによるものと考えられた。これはタイランド型ハンタウイルス関連ウイルスが広くヒトに感染していることが示された初めての事例である。今後、ランカウイルスがどのようにCKDu発症に関連するのか、明らかにする必要がある。

第3章ではCKDu流行地ではない大都市Kandyの市場において、労働者94名とげっ歯類等132頭の調査を実施した。その結果、ヒトにおいて高い抗レプトスピラ抗体陽性率23.4%を検出した。加えて2例のランカウイルス抗体陽性例も見いだした。また、クマネズミおよびスンクスからは新規の*Leptospira borgepetersenii*が分離された。

本研究で得られた結果は、スリランカ特有のレプトスピラおよびハンタウイルスがげっ歯類等を通じてスリランカ全島に存在し、都市部および農村部において人獣共通感染症のリスクとなっていることを示している。この成果はスリランカにおけるハンタウイルス感染症およびレプトスピラ感染症をコントロールする上で有用な知見である。

よって，審査委員一同は，上記学位論文提出者Bungiriye Devinda Shameera Muthusinghe氏の学位論文は，北海道大学大学院国際感染症学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。